

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg].)
(Arbeit unter Leitung von PD. Prof. Dr. H. U. Zollinger).

Blockierung der Speicherfunktion der Niere als Schutz bei Sublimatvergiftung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Kurt Reber

von Diemtigen (BE.)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. von Meyenburg
und PD. Prof. Dr. H. U. Zollinger

Zürich 1953



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL



Sonderdruck aus «Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie
und Bakteriologie», Vol. 16, No. 4 (1953)

In der Literatur finden sich einzelne Angaben über eine Erhöhung der Resistenz von Versuchstieren gegenüber der Giftwirkung von Quecksilber bei gleichzeitigem Bestehen einer Albuminurie. So beschreiben *Havill*, *Lichty* und *Whipple* (5) eine Resistenzerhöhung gegenüber der Quecksilbersublimat *-Vergiftung nach einer größeren Zahl von Haemoglobininjektionen beim Hund. In ähnlicher Weise beobachtete *Lippman* (8) eine Verminderung der Toxizität von Quecksilberdiuretica bei Ratten nach Vorbehandlung derselben mit menschlichem Serumalbumin.

* Im folgenden kurz «Sublimat» genannt.

Diese Beobachtungen in Verbindung mit der heute als gesichert zu betrachtenden Erkenntnis der Speichertätigkeit des Mitochondrienapparates der Nierentubuli führten uns zur Vermutung, es könnte sich bei der Resistenzerhöhung um die Folge einer Konkurrenzierung der Rückresorption von Eiweiß einerseits und Sublimat andererseits handeln. Wir gingen von der Annahme aus, daß durch die vorgängige Speicherung des Eiweißes die Speicherkapazität des Mitochondrienapparates der Tubuli so weit erschöpft werden kann, daß eine Rückresorption des nachher verabreichten Sublimats kaum mehr stattfindet. Das Gift passiert deshalb die Tubulusepithelien ohne Schaden anzurichten. Der Wert dieser als Arbeitshypothese aufzufassenden Annahme sollte durch die vorliegende Arbeit geklärt werden. Gleichzeitig sollte untersucht werden, ob sich durch Rohrzuckerspeicherung dieselbe Wirkung erzielen läßt und ob durch Modifikation der Glomerulumfiltration — und damit auch der tubulären Rückresorption — im Diurese- und Durstversuch eine Änderung der Sublimattoxizität erreicht werden kann.

Methode.

Wir bestimmten die Toxizität von Sublimat im Experiment mit Mäusen an Hand zweier Kriterien, nämlich der Letalität einerseits und der Überlebenszeit andererseits, und zwar wurde in einer Versuchsreihe zu 30 Tieren die Toxizität nach Vorbehandlung mit Hühnereiweiß, in einer zweiten nach Vorbehandlung mit Rohrzucker, in einer dritten im Durstversuch und in einer vierten Reihe unter Steigerung der Diurese ermittelt. In jeder Reihe erhielten je 10 Tiere eine kleine, eine mittlere und eine große Giftdosis.

1. *Versuchstiere:* Sämtliche Versuche wurden an männlichen weißen Mäusen mit einem Körpergewicht von 15—30 g ausgeführt. Für die Wahl des Versuchstieres entscheidend war die Absicht, die Ergebnisse von *Eberle* (1) als Kontrollwerte zu verwenden. Dieses Kontrollmaterial umfaßt eine Versuchsreihe von ebenfalls 30 Tieren, wobei je 10 Tiere dieselbe Giftdosis erhielten. Selbstverständlich verabreichten wir das Sublimat auf die gleiche Art und Weise wie *Eberle*, nämlich subcutan, waren jedoch teilweise gezwungen, bis 3%ige Lösungen zu verwenden, während *Eberle* 1%ige Lösungen injizierte.

2. *Vorbehandlung:*

a) *Eiweißspeicherung:* Die Versuchstiere erhielten an je 5 Tagen 2 ccm frisches, unter sterilen Kautelen entnommenes Hühnereiweiß intraperitoneal injiziert. Die Injektion des Giftes erfolgte dann am 6. Tag. Eine 5 Tage dauernde Eiweißvorbehandlung wurde deshalb gewählt, weil nach den Angaben von *Rüttimann* (15) nach dieser Zeit eine weitgehende Erschöpfung des speichernden Mitochondrienapparates eingetreten ist.

b) *Rohrzuckerspeicherung*: Die Versuchstiere erhielten in einem Abstand von 8—10 Std. 2 Injektionen von 0,5 ccm 50%iger Rohrzuckerlösung intraperitoneal. Das Sublimat wurde nach weitem 8—10 Std. injiziert. Die Wahl des Zeitintervalls entspricht dem Zeitraum, nach dem eine maximale Rohrzuckerspeicherung beobachtet wurde (Zingg, 20). Die Rohrzuckerdosierung liegt an der oberen Grenze des eben noch unschädlichen Dosisbereiches.

c) *Durstversuche*: Den Versuchstieren wurde 12 Std. vor der Sublimatinjektion das Wasser entzogen. Die Durstperiode wurde, soweit die Tiere nicht vorher eingegangen waren, auf 48 Std. ausgedehnt. Darauf erhielten sie wieder Flüssigkeit ad libitum.

d) *Diureseversuche*: Die Versuchstiere erhielten gleichzeitig mit der Sublimatinjektion und 5—8 Std. später 2 ccm physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal.

3. *Vorversuche*: An einer kleinen Zahl von Versuchstieren wurde zunächst diejenige Sublimatdosis ermittelt, bei der 50% bzw. 100% der Versuchstiere nach Vorbehandlung mit Eiweiß und Rohrzucker eingehen (= L(etal) D(osis) 50 bzw. L. D. 100). Ferner wurde die ungefähre Dosierung des Sublimats für den Diurese- und Durstversuch bestimmt. Dabei zeigte sich, daß unsern Versuchstieren eine viertägige Durstperiode, wie sie von W. Zingg (21) und Lalich (7) verwendet worden war, als Vorbereitung nicht zugemutet werden konnte, da bereits am 3. Dursttag ein beträchtlicher Teil der Versuchstiere einging und die übrigen mitgenommen erschienen. Wir beschränkten uns deshalb auf das oben beschriebene Vorgehen.

Histologische Untersuchungen.

Dieselben verfolgten das Ziel, das Sublimat in den Nieren möglichst genau zu lokalisieren, um die rein topographischen Beziehungen zwischen dem speichernden Mitochondrienapparat und dem Sublimat abzuklären. Andererseits bestand auch die Absicht, das so gefundene Sublimat mit eventuellen Mitochondrienveränderungen in Relation zu bringen, weshalb die histologische Darstellung der Mitochondrien ebenfalls erwünscht war. Die Darstellung von Mitochondrien und Sublimat im gleichen histologischen Präparat wurde als ideale Lösung angestrebt, stieß jedoch auf große praktische Schwierigkeiten.

Sublimatdarstellung: Wir wählten die von Hand, Edwards und Caley (4) angegebene Methode der Reduktion des Hg-Salzes zu metallischem Quecksilber durch Zinn-II-Chlorid: Je 5 g Zinn-II-Chlorid und Weinsäure werden in 100 ccm Glycerin unter Erwärmen aufgelöst. Der Lösung wird zur Stabilisierung etwas metallisches Zinn beigegeben. Mit diesem Reagens werden Gefrierschnitte von 15 μ Dicke aus unfixiertem Material, welche auf Objektträger aufgezogen und getrocknet sind, bedeckt. Darüber wird ein Deckglas mit Kitt (wir wählten Celloidin in Äther-Alkohol) befestigt und seine Ränder hermetisch abgedichtet.

Die Mitochondrien stellten wir an Regaudfixiertem Material nach Bensley dar.

Da die Reduktion des Sublimats an Paraffinschnitten nur sehr schlechte Resultate ergibt, die Mitochondrien aber an Gefrierschnitten kaum dargestellt werden können, unternahmen wir zahlreiche andere Versuche, um eine Möglichkeit für die Verwirklichung des oben erwähnten Ideals zu finden. So er-

setzten wir die Darstellung der Mitochondrien nach *Bensley* durch Vitalfärbungen mit Karmin, Janusgrün und durch eine vitale «Markierung» mit Hämoglobin, die Sublimatdarstellung versuchten wir mit Diphenylcarbazon, p-Dimethylaminobenzalrhodanin, Dithizon und andern Mitteln. Die Resultate waren jedoch immer unbefriedigend, so daß wir uns für die Routineuntersuchungen auf die oben erwähnte Technik der Sublimatdarstellung beschränkten. Diese befriedigt jedoch auch deshalb nicht voll, weil sie trotz aller Sorgfalt sehr ungleichmäßige Resultate liefert und weil die entstehenden Hg-Tröpfchen außerordentlich leicht verschieblich sind, so daß sie bei geringen mechanischen Beanspruchungen des Präparates ihre Lokalisation verändern können. Dazu kommt noch, daß die Tröpfchen sicher als Kondensationsprodukte aufzufassen sind und ihre Lokalisation somit nicht unbedingt der vitalen Lokalisation des Sublimats gleichgesetzt werden darf. Sie geben vielmehr nur Anhaltspunkte für die räumlichen Mittelpunkte der Sublimatverteilung.

Zudem ist das Diffusionsvermögen des verwendeten Reagens in fixiertem Material gering, so daß das Hg öfters nur an der Oberfläche des Gewebes zur Darstellung gelangt.

Berechnet man die Größe der zu erwartenden Hg-Tröpfchen, so findet man, daß diese bei einem nicht unbedeutenden Hg-Gehalt von 2 γ pro 20 mg Trockengewebe selbst dann die Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit noch nicht erreichen, wenn man sich sämtliches Hg einer Zelle in einem Punkt vereinigt denkt.

Aus den angeführten Gründen eignet sich die Methode schlecht für die quantitative Beurteilung des Sublimatgehalts der histologischen Präparate, und die Beurteilung der Lokalisation erfordert die Berücksichtigung der erwähnten Fehlermöglichkeiten.

In einigen Präparaten erreichten wir die gleichzeitige Darstellung des Sublimats und des speichernden Mitochondrienanteils durch gleichzeitige Injektion von Lithiumcarmin (0,5 ccm 2,5%ige Lösung i.p.) und Sublimat (0,02 mg/g Körpergewicht s.c.), wobei das letztere durch die *Handsche* Methode am formalinfixierten Material nachgewiesen wurde. Eine Schwierigkeit bestand bei diesem Vorgehen darin, daß das von den Mitochondrien resorbierte Karmin durch das *Handsche* Reagens ziemlich rasch herausgelöst wurde und in die Zellkerne hineindiffundierte. Dieser Prozeß konnte durch längere Fixierung des Materials hintangehalten werden. Außerdem unterbrachen wir die Sublimatdarstellung nach wenigen Minuten durch absoluten Alkohol und betteten die Schnitte dann über Karbol-Xylol in Dammarharz ein. So erhielten wir ziemlich gut haltbare Dauerpräparate.

Befunde.

Toxizität.

Die Befunde bezüglich Letalität und Überlebenszeit geben wir durch die folgenden Kurven (Abb. 1—4) wieder. Berücksichtigt wurden die Tiere, welche innerhalb 14 Tagen nach der Gifteinjektion eingingen bzw. agonal getötet wurden.

Abb. 1.

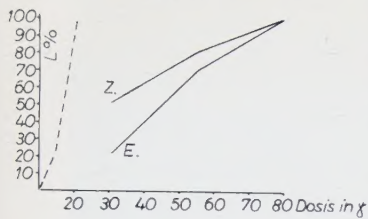


Abb. 2.

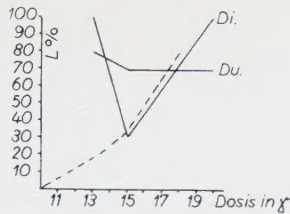


Abb. 3.

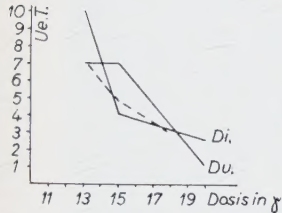
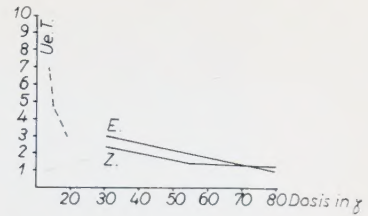


Abb. 4.

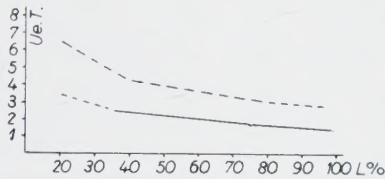


Abb. 5.

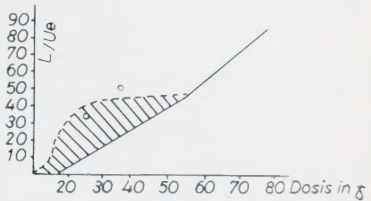


Abb. 6.

Abb. 1—6. Dosis in γ = Sublimatdosis in Gamma pro g Körpergewicht des Versuchstieres. L% = Letalität in Prozent der Gesamtzahl. Ue. T. = Überlebenszeit in Tagen. $L/Ue = \frac{L\%}{Ue.T.}$. Der Quotient stellt ein Maß für die Giftwirkung dar. Sein absoluter Betrag ist um so größer, je größer die Letalität und je kleiner die Überlebenszeiten sind. E, Z, Du, Di = Kurven der Versuchstiere aus dem Eiweiß-, Zucker-, Durst- und Diureseversuch. - - - - = Kurven der Kontrolltiere.

Abb. 1. Die Kurven der Speichertiere liegen außerhalb des Dosisbereichs der Kontrolltiere. Die Letalität der mit Eiweiß vorbehandelten Tiere ist etwas geringer als diejenige der mit Zucker vorbehandelten Tiere.

Abb. 2. Relativ hohe Letalität bei niedrigen Dosen und Abfallen der Letalität bei mittleren Dosen. Bei Verwendung noch niedrigerer Dosen müßten stufenförmige oder zweigipflige Kurven entstehen mit einem ersten Maximum im Dosisbereich von 13 Gamma.

Abb. 3. Die Kurven der Speichertiere liegen ungefähr in der Fortsetzung der Kurve der Kontrolltiere. Die Überlebenszeit der mit Zucker vorbehandelten Tiere ist etwas kürzer als diejenige der mit Eiweiß vorbehandelten Tiere.

Abb. 4. Die Überlebenszeit ist bei der niedrigsten verwendeten Dosis relativ lang, trotz gleichzeitiger hoher Letalität (vgl. Abb. 2). Im übrigen keine wesentliche Abweichung von der Kurve der Kontrolltiere.

Abb. 5. Die Speichertiere zeigen, bezogen auf gleiche Letaldosen, eine deutliche Verkürzung der Überlebenszeit. Der Anfang ihrer Kurve liegt ungefähr auf der Höhe des Endpunktes der für die Kontrolltiere maßgebenden Kurve, was auf den erwähnten Zusammenhang zwischen den Überlebenszeit/Dosis-Kurven von Speicher- und Kontrolltieren (Abb. 3) hinweist.

Abb. 6. ——— Speichertiere (Mittelwert aus beiden Versuchsreihen); - - - Kontrolltiere. Der Abstand zwischen beiden Kurven ist der Ausdruck der gegenüber dem Gesamtorganismus erhöhten Nierenempfindlichkeit der unbehandelten Tiere. Wird diese durch die Vorbehandlung reduziert, so fällt der schraffierte Bezirk weg und die Kurve nähert sich einer Normalverteilungskurve.

Histologie.

1. *Lokalisation des Sublimats.* In sämtlichen Schnitten, in denen sich überhaupt Sublimat nachweisen läßt, findet sich dasselbe fast ausschließlich in den Rindenpartien, und zwar vor allem in den peripher gelegenen subkapsulären Abschnitten, während im Markgebiet meist kein oder doch nur sehr wenig Sublimat zur Darstellung kommt. Die Grenze zwischen beiden Gebieten ist jedoch nirgends scharf. Das Hg bildet feinste schwarze Tröpfchen von absolut runder Gestalt, die vor allem in den apicalen Abschnitten der Hauptstückzellen und in den Lumina der Hauptstücke liegen (Abb. 7 und 8), in meist geringeren Mengen jedoch auch in andern Tubulusabschnitten. Eine genauere Unterteilung des Hauptstückes, wie sie von Suzuki und Andern durchgeführt wurde, war uns nicht möglich und auch insofern belanglos, als mengenmäßige Unterschiede im Hg-Gehalt der verschiedenen Abschnitte offenbar nicht bestanden. Gelegentlich fanden sich einzelne stark mit Hg-Tröpfchen beladene krümelige Schollen in den Tubuluslumina. Mit geringeren Mengen war gewöhnlich auch das Bindegewebe der Nierenkapsel beladen. Nur in einzelnen Fällen wurde hier ein ganz auffallend hoher Sublimatgehalt beobachtet. Am Gefäßapparat waren im Bereich der Glomerulumkapillaren geringe Mengen von Hg-Tröpfchen festzustellen. Die großen Gefäße waren jedoch im allgemeinen frei davon. Ein qualitativer Unterschied in der Verteilung des Sublimats zwischen den einzelnen Versuchserien konnte nicht mit Sicherheit gefunden werden, und da die Methode nach unserer Ansicht keine sichern Schlüsse auf die quantitativen Verhältnisse zuläßt, ist der Befund einer relativen Verminderung des Hg-Gehaltes bei den Speichertieren verglichen mit den Durst- und Diuresetieren mit Reserve aufzufassen. Immerhin ist er doch erwähnenswert, da ja die Letzteren eine rund 3mal geringere Sublimatdosis erhalten hatten.

2. *Mitochondrienveränderungen.* Bei den Tieren mit Eiweißvorbehandlung fanden sich die von Rüttimann (15) beschriebene Verarmung an Mitochondrien und eine starke Schwellung der restlichen Mitochondrien, welche öfters zu größeren Massen zusammenflossen. Ein «staubförmiges» Mitochondrienbild konnte nur ganz ausnahmsweise beobachtet werden, und zwar stets an Stellen ohne Speicherung. Epithelnekrosen waren auffallend selten anzutreffen und nur bei Tieren, die einige Tage überlebt hatten. Bei den mit Rohrzucker vorbehandelten Tieren wurde das Bild meist vollständig durch eine massive hydrophische Degeneration der Tubulusepithelien beherrscht. Veränderungen der oben beschriebenen Art kamen daneben kaum zur Geltung. Da dieses Bild bereits ausführlich beschrieben wurde (Zingg, 20) gehen wir nicht weiter darauf ein. Ebenso verweisen wir für die Schilderung der histologischen Ergebnisse im Diurese- und Durstversuch auf die betreffenden Angaben von Suzuki (18).

3. *Präparate mit gleichzeitiger Darstellung von Sublimat und Mitochondrien durch Karmin.* Die Verteilung des Sublimats ist eine viel allgemeinere als die des Karmins. Während durch das Karmin einzelne Nephronen ziemlich elektiv angefärbt sind, findet sich das Sublimat in der oben beschriebenen Form in fast allen Nephronen. Öfters läßt sich die Identität der Lokalisation von Karmingranula und Hg-Tröpfchen direkt beobachten (Abb. 9). Gelegentlich finden sich isolierte karmingefärbte Tubulusabschnitte mit gleichzeitiger Darstellung von Sublimat, während die umgebenden Tubuli frei von Karmin und Hg-Tröpfchen sind.

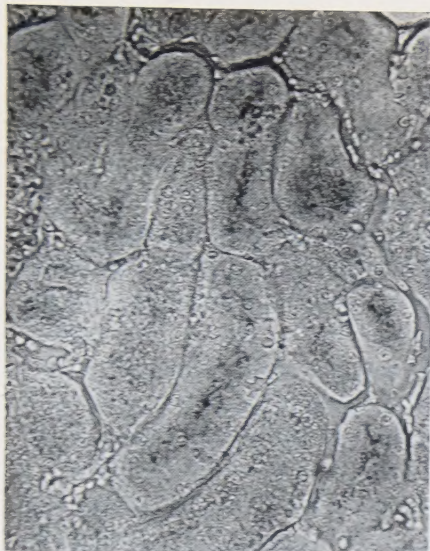


Abb. 7.

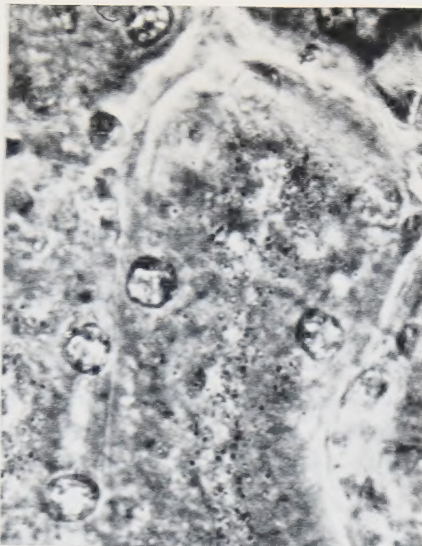


Abb. 8.

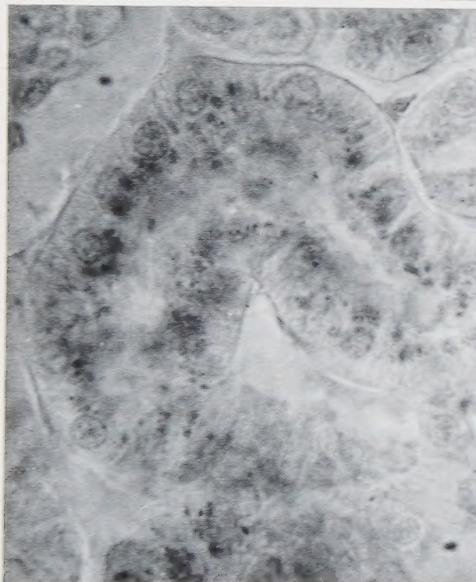


Abb. 9.

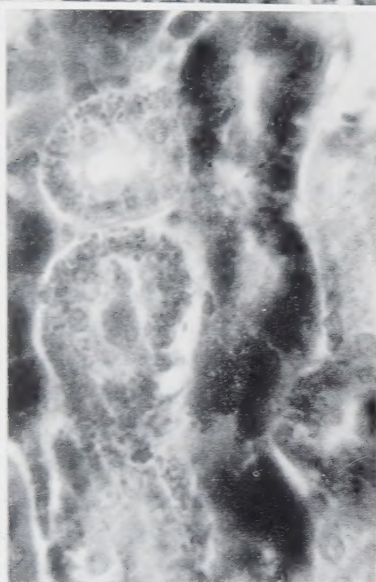


Abb. 10.

Abb. 7. Abschnitt aus der Nierenrinde eines Kontrolltieres. Hg-Darstellung nach *Hand*. Die einzelnen Hg-Tröpfchen sind bei dieser Vergrößerung kaum zu erkennen, verraten jedoch ihre apicale Lagerung durch die Dunkelfärbung dieser Abschnitte (siehe auch Abb. 8).

Abb. 8. Kontrolltier. Hg-Darstellung nach *Hand*. Die einzelnen Hg-Tröpfchen sind deutlich zu erkennen und liegen fast ausschließlich in den apicalen Zellabschnitten der Hauptstückepithelien. (Phasenkontrastmikroskop).

Abb. 9. Hauptstück nach Karmin- und Sublimatspeicherung. Die Karminspeichergranula erscheinen als dunkle, etwas unscharf begrenzte Partikel, die Hg-Tröpfchen als schwarze Punkte. Beachte die identische apicale Lagerung.

Abb. 10. Tubulusabschnitt mit deutlicher Eiweißspeicherung und gut erhaltenen Speichergranula. Benachbarter Tubulusabschnitt ohne Anzeichen einer Speicherung. Mitochondrien fast vollständig zerfallen. *Regaud*-Fixierung. Färbung nach *Bensley*.

Diskussion.

Obschon sich seit bald einem Jahrhundert zahllose Untersucher mit der Giftwirkung des Sublimats befaßt haben, sind wir noch weit davon entfernt, eine einheitliche Erklärung für die Wirkungsweise dieses Giftes zu besitzen. Einzelne Gesichtspunkte haben sich im Laufe der letzten 50 Jahre wenig verändert, erfahren aber von den einzelnen Autoren ganz verschiedene Bewertung. Sie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Das Sublimat führt zu einer lokalen Nerven-Gefäß-Schädigung und damit zu schweren Zirkulationsstörungen, die die Gewebsschädigungen bewirken (Ricker, 14; Elbe, 2; Weiler, 19; Shimert und Wanadsin, 16).

2. Sowohl die Nieren- wie die Darmveränderungen werden mit einer zeitweise auftretenden allgemeinen Blutdrucksenkung erklärt. Diese Theorie findet heute nur noch wenige Anhänger, da sie allein nicht imstande ist, sämtliche Veränderungen zu erklären.

3. Randerath (13) und seine Schüler halten die Nierenveränderungen für eine Folge eines primären Bluteiweißzerfalles.

4. Die älteste Theorie betrachtet die Nierenschädigung als Folge einer direkten toxischen Einwirkung des Sublimats auf die Tubulusepithelien. Der Weg, auf dem das Sublimat an die Epithelzellen gebracht wird, bleibt zunächst unbekannt. Die Giftwirkung des Sublimats auf lebende Zellen und seine Verwendung als Desinfektionsmittel geben dieser Theorie von vornherein etwas Einleuchtendes. Was jedoch auch bei ihr unklar bleibt, ist die Tatsache der elektiven Schädigung ganz bestimmter Abschnitte des Tubulusapparates einerseits und der Darmepithelien andererseits. Zudem ist die Konzentration des im Blut zirkulierenden Sublimats so niedrig, daß eine Schädigung im Sinn einer Ätzwirkung ausgeschlossen erscheint, wenn nicht eine Speicherung des Giftes an den betreffenden Orten stattgefunden hat. Tatsächlich konnte eine solche Anreicherung für den Darm und für die Nieren sichergestellt werden. Shimert und Wanadsin (16) bestimmten den Hg-Gehalt bei sublimatvergifteten Tieren auf spektralanalytischem Weg mit 30—250 Gamma pro 20 mg Nierengewebe (Trockensubstanz), während für andere Organe größenordnungsmäßig 1—10 Gamma gefunden wurden.

In den Nieren besitzt in erster Linie der Mitochondrienapparat die Fähigkeit der Speicherung. Das konnte für die Speicherung von Farbstoffen bereits Suzuki (18) nachweisen, während Lison (10)

die Rückresorption und Speicherung von Haemoglobin aus dem Glomerulumfiltrat beobachtete und feststellte, daß kein Unterschied zwischen dem Verhalten des Haemoglobins und dem kolloidaler Farbstoffe besteht. Der Ort der Speicherung verschiedener Substanzen ist im allgemeinen von ihrer Molekülgröße abhängig und liegt um so proximaler im Tubulusapparat, je kleiner das Molekül der gespeicherten Substanz ist (*Gérard und Cordier*, 3). In neuerer Zeit konnte der Speicherungsmechanismus durch phasenmikroskopische Untersuchungen näher abgeklärt werden (22). Die Vermutung, auch das Sublimat könnte im Mitochondrienapparat gespeichert werden, lag demnach nahe.

Wie weit hat sich nun unsere Arbeitshypothese bestätigen lassen? Durch die Vorbehandlung mit Eiweiß und Rohrzucker wird die Letalität ganz beträchtlich vermindert. Sowohl die L. D. 50 wie die L. D. 100 betragen ungefähr das Dreifache des bei unbehandelten Tieren gefundenen Wertes (Abb. 1). Die Dosis letalis minima liegt offenbar über der L. D. 100 der unbehandelten Tiere. Diese Angaben gelten für die Vorbehandlung mit Eiweiß und bestätigen somit die frühern Beobachtungen über Resistenzerhöhung bei Albuminurie (5, 8). Darüber hinaus treffen sie jedoch auch für die Vorbehandlung mit Rohrzucker zu.

Im Gegensatz dazu wird die Letalität durch den Diurese- und Durstversuch wenig beeinflusst. Mindestens entspricht der kritische Dosisbereich hier annähernd demjenigen der unbehandelten Kontrolltiere. Auffallend ist jedoch die hohe Letalität bei den niedrigsten Dosen und das anfängliche Abfallen der Letalität mit steigender Dosis. Bei Verabreichung noch kleinerer Giftdosen als sie für unsern Versuch verwendet wurden, würde also eine zweigipflige Kurve entstehen, was darauf hinweist, daß neben der Nierenläsion noch ein zweiter Faktor im Spiel ist, welcher den Eintritt des Todes beeinflusst. Wir sehen diesen Faktor in einer Allgemeinvergiftung mit Schock, dem sowohl die Diuresetiere (infolge der Kreislaufbelastung) wie die Dursttiere besonders stark ausgesetzt sind. Dieser Schock wird bei mittleren Dosen so stark, daß er die Glomerulumfiltration und damit die Giftfiltration weitgehend drosselt. Damit kommt eine geringe Schutzwirkung zustande. Bei weiter steigender Dosis sterben die Tiere am Schock, während sie bei den niedrigsten Dosen schließlich auch eingehen, da ihre Nieren geschädigt sind, aber bezeichnenderweise erst nach 7—10 Tagen, was gut mit der Annahme eines Urämietodes übereinstimmt.

Die Überlebenszeitkurven zeigen für die Diurese- und Durstversuche eine Überlebenszeit von 1—2 Tagen für die höchste Gift-dosis, was mit der Annahme eines Schocktodes ebenfalls gut vereinbar ist. Der Tod kann nach so kurzer Zeit nicht auf ein Nierenversagen zurückgeführt werden, bleibt doch selbst ein beidseitig nephrektomiertes Tier länger am Leben.

Interessant sind nun die Verhältnisse bei den Überlebenszeiten der mit Rohrzucker und Eiweiß vorbehandelten Tiere. Wohl ist die Überlebenszeit bezogen auf absolute Dosiseinheiten verlängert oder genauer: Der Tod tritt in dem für die Kontrolltiere verwendeten Dosisbereich bei den vorbehandelten Tieren überhaupt nicht ein. Wenn man nun aber untersucht, wie sich die Überlebenszeit bezogen auf bestimmte Letaldosen verhält, so ergibt sich, daß die Speichertiere gegenüber den Kontrolltieren eine deutlich verkürzte Überlebenszeit aufweisen. Während bei einer L. D. 20 die Kontrolltiere eine Überlebenszeit von ca. 7 Tagen besitzen, beträgt sie für die Speichertiere nur 3 Tage, und die entsprechenden Werte für die L. D. 100 betragen 3 und 1 Tag. Diese Verhältnisse werden durch Abb. 5 illustriert, welche die Überlebenszeit bezogen auf Letaldosen für die Speichertiere (Mittelwert aus beiden Versuchsreihen) und die Kontrolltiere wiedergibt. Die Versuchstiere, welche den 3. Tag überleben, haben große Chance, überhaupt am Leben zu bleiben. Die andern sterben demnach — das gilt auch für diese Versuchsreihe — an einer Allgemeinvergiftung oder, wie wir oben sagten, an einem Schocktod. Dagegen besteht für die Tiere dieser Versuchsreihe die Gefahr eines Urämietodes nach ca. 5 Tagen offenbar nicht. Das heißt, daß die Nieren der vorbehandelten Tiere offenbar gegen die Giftwirkung des Sublimats weitgehend geschützt sind.

Die Sublimatvergiftung spielt sich demnach bei nicht vorbehandelten Tieren wie folgt ab: Bei Erreichen der Dosis letalis minima sterben einige wenige Tiere nach 5—10 Tagen infolge Niereninsuffizienz an Urämie. Mit steigender Dosis fallen auch die stärksten Tiere dieser Nierenvergiftung zum Opfer, die Letalität erreicht 100%. Da alle diese Tiere infolge Nierenschädigung eingehen, sinkt auch die Überlebenszeit nur wenig unter den für den Urämietod charakteristischen Zeitraum. Mit noch weiter steigender Giftdosis verändert sich das Bild nun zunächst nur wenig. Erst in dem Augenblick, in dem der Dosisbereich der Allgemeinvergiftung mit Kreislaufversagen und Schock erreicht wird, beginnt die Überlebenszeit beträchtlich abzunehmen, und bei massiven

Dosen sterben die Tiere innerhalb weniger Stunden. Die Tatsache, daß der kritische Dosisbereich der Nierenvergiftung wesentlich unter demjenigen der Allgemeinvergiftung liegt — eben offenbar infolge der Speicherung des Giftes —, äußert sich in einem stufenförmigen Verlauf der Kurve, welche die Giftwirkung als Quotient von Letalität und Überlebenszeit zum Ausdruck bringt (Abb. 6). Die Stufe im Dosisbereich von 20 bis 50 Gamma ist auf die unterschiedliche Empfindlichkeit des Gesamtorganismus und der Nieren gegenüber dem Gift zurückzuführen.

Um diesen theoretisch postulierten Kurvenverlauf wenigstens einigermaßen zu überprüfen, führten wir nachträglich weitere Versuche aus, da wir für diesen Kurvenbereich keine experimentellen Daten besaßen. Wir injizierten je 3 Versuchstieren Dosen von 0,025 und 0,035 mg Sublimat pro g Körpergewicht. Die Tiere starben nach durchschnittlich 3 bzw. 2 Tagen, was die für die betreffenden Dosen markierten Punkte (Abb. 6) ergab unter der Annahme einer 100%igen Letalität. Selbstverständlich repräsentiert diese kleine Zahl von Versuchen keine statistisch verwertbare Serie.

Wird nun durch die Vorbehandlung mit den erwähnten Substanzen der Speichermechanismus der Nieren blockiert und damit ihre Empfindlichkeit auf das Maß des Gesamtorganismus reduziert, so kommt der stufenförmige Verlauf in Wegfall, und die Kurve geht in eine Normalverteilungskurve über. Dieser Auffassung entspricht auch die Tatsache, daß die Überlebenszeit-pro-Dosis-Kurve der Versuchstiere sehr wohl als Fortsetzung der Kurve der Kontrolltiere aufgefaßt werden kann (Abb. 3).

Unsere Interpretation der Versuchsergebnisse wird durch die histologischen Befunde gestützt. Die Lokalisation des Sublimats in den Nieren der Versuchstiere entspricht sehr weitgehend der Lokalisation anderer Speichersubstanzen, wie sie z. B. für Karmin von *Suzuki* (18), für andere Farbstoffe von *Köster* (6), für Haemoglobin von *Lison* (10) und *Zingg* (21), für Rohrzucker von *Zingg* (20) beschrieben wurde. In einigen Fällen gelang uns der direkte Nachweis der identischen Lokalisation der Karminspeichergranula und des Sublimats im histologischen Präparat (Abb. 9).

Allerdings entspricht das Bild nur dem Frühstadium der Speicherung. In diesem finden sich alle gespeicherten Substanzen, genau wie das Hg in unserem Fall, in den apicalen Zellabschnitten der speichernden Hauptstückzellen. Erst mit fortschreitender Speicherung können die Speichersubstanzen auch in basalen Zellabschnitten und im Bereich der stäbchenförmigen basalen Mitochondrien beobachtet werden. Daß solche Befunde bei der Subli-

matvergiftung kaum zu beobachten sind, erklärt sich zwanglos aus der Annahme, daß die betreffenden Epithelzellen mit zunehmender Speicherung der Vergiftung erliegen und ihre Funktion — also auch die Speicherung — einstellen.

Die Mitochondrienveränderungen sind einerseits auf die Sublimatwirkung, andererseits auf die Speicherung zurückzuführen. Moore, Goldstein und Canowitz (12) haben bei der Sublimatvergiftung zunächst eine perinukleäre Anordnung der Mitochondrien festgestellt, welcher dann eine fortschreitende Agglutination und Fragmentierung folgen. Für den Speichervorgang sind charakteristisch eine von den apicalen zu den basalen Zellabschnitten fortschreitende Schwellung, z. T. auch ein Zusammenfließen und schließlich bei Erschöpfung des Mitochondrienapparates eine Rarefizierung der Mitochondrien. Das restliche feinkörnige Mitochondrienmaterial ist vermutlich identisch mit den Mikrosomen (22/3). Es ist in unserem Falle schwierig, Einzelbeobachtungen mit Sicherheit der einen oder der andern oben beschriebenen Alterierungsgruppe zuzuordnen. So lassen sich Agglutination und Schwellung nur schwer auseinanderhalten, dasselbe gilt für Fragmentierungsprodukte und Mikrosomen. Immerhin glauben wir die Anzeichen eines gegenseitigen Ausschließungsverhältnisses in dem Sinn beobachtet zu haben, daß sich eine Fragmentierung der Mitochondrien nur in Abschnitten ohne Speicherung findet, d. h. in solchen Zellen, die noch weitgehend die Fähigkeit der Sublimatresorption besaßen (Abb. 10).

Wir schließen aus diesen Beobachtungen, vor allem aus der Identität der Sublimatlokalisation mit der bekannten Lokalisation anderer Speichersubstanzen im Frühstadium der Speicherung, daß das Sublimat tatsächlich, wie in unserer Arbeitshypothese postuliert wurde, im Mitochondrienapparat der Hauptstücke angereichert wird und so zur selektiven Schädigung dieser Zellen führt.

Der Weg, auf dem das Sublimat an die Tubuluszellen herankommt, dürfte derselbe sein, wie er für die Farbstoffe und das Haemoglobin (Lison, 10) sichergestellt wurde, nämlich die Ausscheidung durch das Glomerulum mit Glomerulumfiltrat. Theoretisch wäre noch der Weg über Blut- und Lymphbahnen vom Interstitium her möglich. Dieser Annahme widersprechen jedoch die Beobachtungen von Elbe (2) und andern Autoren, welche durch vorgängige Ureterligatur eine Niere weitgehend gegen die Giftwirkung des Sublimats schützen konnten, was wir eben damit erklären, daß die Ureterligatur die Filtratbildung in den Glomerula

ganz erheblich beeinträchtigt. Tatsächlich ist ja auch die Karminspeicherung nach Ureterligatur reduziert (Suzuki, 18).

Der erwähnte Hydronephroseversuch von *Elbe* wurde allerdings in der Absicht ausgeführt, die Wirkung des Sublimats als Gefäß-Nervengift zu erhärten, indem der Autor angab, durch die Ureterligatur eine der Sublimatwirkung entgegengesetzte venöse Hyperämie zu erzeugen. In der gleichen Absicht wurde von ihm auch die einseitige Nephrektomie ausgeführt und damit angeblich eine Schutzwirkung gegen Sublimat für die verbleibende Niere erreicht, was der Autor durch die kompensatorische funktionelle Hyperämie erklären will. Diese letztere Annahme wurde durch die Arbeit von *Eberle* (1) eindeutig widerlegt, der an einem größern Versuchsmaterial die erhöhte Empfindlichkeit einseitig nephrektomierter Tiere gegenüber verschiedenen Nierengiften, unter andern auch Sublimat, nachweisen konnte. Die dem Hydronephroseversuch von *Elbe* gegebene Deutung läßt eben die Tatsache unberücksichtigt, daß die Nierentubuli bei ligierten Ureteren offensichtlich von einer wesentlich geringeren Giftmenge betroffen werden.

Lippman, Finkle und Gillette (9) führten einen Versuch an Ratten durch, um den Hg-Gehalt der Nieren bei Sublimatvergiftung nach Vorbehandlung mit Rindereiweiß im Vergleich mit normalen Tieren zu bestimmen. Sie injizierten den Versuchstieren nach dreimaliger intraperitonealer Injektion von Rinderalbumin innert 24 Std. das Sublimat in Form der Verbindung von radioaktivem Hg^{203} und verwendeten die Nieren der Versuchstiere zur Herstellung von Autoradiogrammen. Die Kontrolltiere wiesen eine ca. doppelt so starke Radioaktivität der Rinde auf wie die Versuchstiere mit scharfer Abgrenzung gegen das Mark, während die Versuchstiere auch im Markbereich eine gewisse Radioaktivität aufwiesen. Die Autoren erklären diese Erscheinung damit, daß das Sublimat an Eiweiß gebunden ausgeschieden werde und diese Ausscheidung noch in Gang sei, während bei den Kontrolltieren nach dem gewählten Zeitintervall von 24 Std. die Ausscheidung abgeschlossen sei. Damit brachten sie die gegenüber den Kontrolltieren vermehrte Ausscheidung von radioaktivem Hg durch die Faeces der Tiere in Zusammenhang und erklären (übersetzt aus dem Englischen): «Es ist wohl bekannt, daß das Hg-Ion durch Eiweiß gebunden wird, und diese Versuchsreihe zeigt, daß die Albuminurie einer Lokalisierung des Hg-Ions in der Niere vorbeugt.» Es bleibt etwas unklar, ob die Verfasser damit sagen wollen, daß die Vorbehandlung mit Rindereiweiß den Versuchstieren die Möglichkeit gibt, das Gift in größern Mengen zu binden und auszuschcheiden, weil ihnen größere Mengen des zur Bindung nötigen Eiweißes zur Verfügung steht, oder ob sie, wie aus einer frühern Arbeit (8) hervorzugehen scheint, ebenfalls an eine Blockierung der Speicherung denken.

Auf jeden Fall lassen sich die Ergebnisse unserer Versuche mit den Versuchen *Lippmans* und seiner Mitarbeiter sehr gut in Übereinstimmung bringen, wobei wir allerdings für die Erklärung der Ergebnisse das Gewicht weniger auf die Proteinurie legen möchten als auf deren Folgen, nämlich die Erschöpfung und Blockierung des Speicherapparates der Mitochondrien. Diese läßt sich, wie unser Versuch ergibt, auch mit Rohrzucker erreichen, tritt aber selbstverständlich auch bei jeder massiven Proteinurie ein.

Ein quantitativer Unterschied in der Schutzwirkung zwischen Hühnereiweiß und Rohrzucker scheint aus den Ergebnissen unserer Untersuchung insofern hervorzugehen, als die Schutzwirkung des Hühnereiweißes derjenigen des Rohrzuckers etwas überlegen ist. Die Differenz kann jedoch nicht als statistisch gesichert betrachtet werden. Insbesondere wäre möglicherweise ein etwas besseres Resultat mit geringeren Zuckerdosen zu erhalten, da die von uns verwendete Zuckerdosis an der Grenze der Belastbarkeit des Versuchstieres liegt. Sollte ein Unterschied dennoch bestehen, so wäre für seine Erklärung daran zu denken, daß die Lokalisation der einzelnen Speichersubstanzen nach Untersuchungen von *Gérard* und *Cordier* (3) von ihrer Molekülgröße abhängig ist. Substanzen mit gleicher Molekülgröße müßten sich demnach stärker konkurrenzieren als solche verschiedener Molekülgröße. Wie die ausführlichen Untersuchungen von *Suzuki* (18) sichergestellt haben, finden sich die schwersten Sublimatschädigungen in den distalen Abschnitten des Hauptstückes, d. h. dort, wo Substanzen mit hohem Molekulargewicht resorbiert werden. Diese Tatsache spricht einerseits dafür, daß das Sublimat tatsächlich an größere Moleküle, wahrscheinlich Eiweiße, gebunden ausgeschieden wird. Andererseits würde sie eine Überlegenheit der Schutzwirkung von Eiweiß gegenüber Rohrzucker erklären, da der letztere ja bei geringeren Mengen zunächst in den proximalen Hauptstückabschnitten gespeichert wird. Eine Klarstellung dieser Verhältnisse könnte möglicherweise durch den Vergleich der Schutzwirkung verschieden molekularer Speicherstoffe gegenüber Giften mit verschiedener Lokalisation der Schädigung (Chrom, Uran, Sublimat) erreicht werden.

Schließlich wäre die Frage zu diskutieren, wie eigentlich die Giftwirkung des Sublimats auf die Nierenzellen, bzw. in erster Linie auf den Mitochondrienapparat zustande kommt. Bereits *Moore* u. Mitarb. (12) vermuten, daß das Sublimat die nephrotischen Veränderungen infolge Adsorption an den Oberflächen der

Mitochondrien und Vergiftung dieser für den Stoffwechsel wichtigen Oberflächen hervorrufe. Für diese Annahme scheinen uns Untersuchungsergebnisse von Autoren (zit. *Weiler*, 19) zu sprechen, die feststellen, daß durch Unterbindung der Blutzirkulation der Nieren Veränderungen entstehen können, die denen bei Sublimatvergiftung weitgehend entsprechen. Nimmt man nun als Grundlage für die Sublimatvergiftung eine Stoffwechselblockierung der betroffenen Zellen an, so wird die Uebereinstimmung der Bilder verständlich, bedeutet doch eine Unterbindung der Blutzirkulation nichts anderes als eine schwere vor allem die oxydativen Prozesse betreffende Stoffwechselstörung.

Zum Schluß möchten wir ganz kurz auf eine der neuesten Arbeiten eingehen, welche sich mit der Resistenzerhöhung gegenüber Sublimatvergiftung bei Hypoproteinämie befaßt. *Martin* und *Reid* (11) erzeugten bei zwei Hunden eine Hypoproteinämie durch Plasmapherese (Plasmaproteinspiegel unter 4,4 g%) und injizierten dann eine Sublimatdosis von je 3 mg pro kg Körpergewicht intravenös. 3 normale Kontrolltiere erhielten dieselbe Giftdosis und starben nach 2½ bis 4½ Tagen, während die Versuchstiere ohne Zeichen einer Intoxikation überlebten. Die Kontrolltiere schieden insgesamt weniger als die Hälfte des verabreichten Sublimats aus, während die Versuchstiere innert 3 Tagen mehr als die Hälfte ausschieden. In Abständen von 1 Monat wurde dieselbe Giftdosis wiederholt. Eine vierte Injektion war tödlich. Dosis Nr. 2 und 3 waren nicht tödlich, obschon zu diesem Zeitpunkt der Plasmaproteinspiegel bereits wieder 7,7 g% erreicht hatte, was die Autoren damit erklären, daß die quantitative Wiederherstellung der Plasmaeiweiße dreimal schneller vor sich ginge als die qualitative. Im übrigen vermuten sie, daß die Resistenzerhöhung auf eine Vermehrung der extrazellulären Flüssigkeitsmenge und damit größere Verdünnung des Giftes und vor allem auch auf eine relativ geringere Bindung des Hg-Ions an Proteine und damit eine raschere Ausscheidung des Giftes zurückzuführen sei. Sie nehmen also offenbar, im Gegensatz zu *Lippman* und seinen Mitarbeitern an, daß die Hg-Ausscheidung nicht in Form einer Hg-Eiweißverbindung erfolge.

Aus den oben erwähnten Gründen halten wir diese Annahme nicht für sehr wahrscheinlich. Das Absinken der Plasmaproteine, das mit einer Verminderung des osmotischen Druckes derselben einhergeht, hat bei gleichbleibendem Blutdruck eine beträchtliche Erhöhung der Menge des Glomerulumfiltrates zur Folge und führt

damit zu einer vermehrten Rückresorptionstätigkeit des Mitochondrienapparates, da ein großer Teil der filtrierte Substanzen für den Körper erhalten und deshalb rückresorbiert werden muß. Wir denken dabei vor allem an Salze und Blutzucker. Dies könnte dann auf dem bereits eingehend beschriebenen Weg die Resistenzerhöhung und in Analogie zu den Versuchen *Lippmans* mit radioaktivem Hg eine Steigerung der Ausscheidung des Hg bewirken.

Versucht man, diesen Annahmen einige quantitative Überlegungen beizufügen, so dürfte nach Angaben von *Smith* (17) der Filtrationsdruck im Glomerulum mit 25 mm Hg veranschlagt werden bei einem mittleren Blutdruck von 100 mm Hg. Der osmotische Druck des Plasmas beträgt bei einem Proteingehalt von 7,7 g% ca. 25 mm Hg und sinkt für 4,4 g% auf rund 14 mm Hg. Die Differenz von 11 mm Hg ist dem Filtrationsdruck zu addieren, womit dieser von 25 mm auf 36 mm Hg ansteigt, d. h. um 45%. Bei gleichbleibendem Blutdruck muß auch die Glomerulumfiltratmenge und die Menge der zu resorbierenden Substanzen um denselben Prozentsatz ansteigen, was für den rückresorbierenden Apparat eine merkbare Belastung darstellen kann. Nach diesen Überlegungen müßten sich in den Nieren hypoproteinämischer Versuchstiere Anzeichen einer vermehrten Rückresorptionstätigkeit finden lassen, möglicherweise im Sinn der von *Rüttimann* (15) beschriebenen Erschöpfung des Mitochondrienapparates.

Zusammenfassung.

Histologisch zeigt sich, daß Sublimat wie andere Speichersubstanzen in den Nierenmitochondrien angereichert wird. Vorgängige Eiweiß- und Rohrzuckerspeicherung blockiert die Mitochondrien, behindert die Rückresorption anschließend verabreichten Sublimats und schützt dadurch die Versuchstiere vor einer langsam zum Tode führenden Nierenvergiftung. Die Tiere sterben dagegen bei höhern Sublimatdosen in kurzer Zeit an einer Allgemeinvergiftung, weshalb ihre Überlebenszeiten im Vergleich mit denjenigen von Kontrolltieren bei gleichen Letaldosen verkürzt sind. Das Zusammenwirken von Nieren- und Allgemeinvergiftung äußert sich auch im zweigipfligen Verlauf der Letalitätskurve beim Diurese- und Durstversuch.

Résumé.

L'histologie montre que le sublimé, comme d'autres substances stockées, s'accumule au niveau des mitochondries du rein. Le blocage préalable des mitochondries par des albumines et par

du sucre de canne empêche la réabsorption du sublimé administré ultérieurement et protège ainsi les animaux d'expérience d'une intoxication rénale lente et mortelle. Les fortes doses de sublimé entraînent par contre rapidement chez ces animaux la mort par intoxication générale et la durée de leur survie est plus courte que celle des animaux de contrôle n'ayant reçu que le sublimé à la même dose létale. L'effet combiné de l'intoxication rénale et générale se marque également par deux sommets sur la courbe de létalité au cours des épreuves de diurèse et de soif.

Summary.

Like other substances subject to storage, sublimate is deposited in the mitochondria of the kidney, as shown by histological examination. If the mitochondria are blocked by previous storage of protein or sucrose, reabsorption of sublimate in the kidney is inhibited, and the animals are protected from slow death by kidney poisoning. Larger doses of sublimate, however, cause rapid death of such animals by systemic poisoning, the survival time being shorter than in control animals given the same lethal doses. The combination of kidney and systemic poisoning also manifests itself in a twofold peak of the mortality curve in diuresis and thirst experiments.

Literatur.

1. Eberle, H.: Z. Unfallmed. u. Berufskrankheiten III, 197, 1951. — 2. Elbe, A.: Virch. Arch. 182, 445, 1905. — 3. Gérard und Cordier: Zit. bei E. Randerath in E. Becher: Nierenkrankheiten, Fischer, Jena 1947. — 4. Hand, W. C., B. B. Edwards, and E. R. Caley: J. Lab. a. Clin. Med. 28, 1835, 1943. — 5. Havill, W. H., J. A. Lichty, and G. H. Whipple: J. Exp. Med. 55, 627, 1932. — 6. Köster, H.: Beitr. Path. Anat. 100, 100, 1937. — 7. Lulich, I. J.: J. Exper. Med. 86, 153, 1947. — 8. Lippman, R. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 628, 1949. — 9. Lippman, W., R. D. Finkle, and D. Gillette: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77, 68, 1951. — 10. Lison, L.: Zieglers Beitr. 101, 1, 94, 1938. — 11. Martin, H. F., and N. H. Reid: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 863, 1951. — 12. Moore, R. A., S. Goldstein, and A. Canowitz: Arch. Pathol. 8, 930, 1929. — 13. Randerath, E.: Ergebn. allg. Path. 32, 91, 1937. — 14. Ricker, G.: Entwurf einer Relationspathologie, Fischer, Jena 1905. — 15. Rüttimann, A.: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 14, 373, 1951. — 16. Schimert, P., und B. Wanadsin: Klin. Wschr. 19/20, 330, 1950. — 17. Smith, H. W.: The Kidney, Structure and Function in Health and Disease, Oxford University Press, New York 1951. — 18. Suzuki, T.: Zur Morphologie der Nierensekretion, Fischer, Jena 1912. — 19. Weiler, F.: Virch. Arch. 212, 200, 1913. — 20. Zingg, W.: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 14, Fasc. 4, 1951. — 21. Zingg, W., und H. U. Zollinger: Mikroskopie Bd. 6, Heft 3/4, 72, 1951. — 22. Zollinger, H. U.: 1. Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 13, 146, 1950; 2. Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 11, 617, 1948; 3. Verh. Dtsch. Path. Ges. 1951, 125.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. *H. U. Zollinger* für die Anregung dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Curriculum vitae.

Ich wurde am 3. Juli 1923 in Biel geboren. Die Primarschule besuchte ich in Pieterlen und Chur. 1943 erwarb ich mir an der Kantonsschule Chur das Reifezeugnis. Mein Medizinstudium führte mich an die Universitäten von Bern und Lausanne. In Bern legte ich 1949 das eidgenössische medizinische Staatsexamen ab. Während der folgenden 1½ Jahre war ich als Assistent am Krankenhaus Thuisis tätig. Seit Anfang 1952 bin ich Assistent am Pathologischen Institut der Universität Zürich.